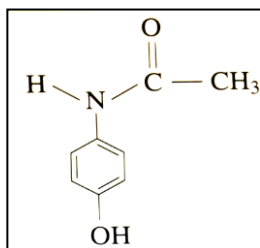
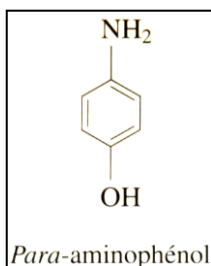


## TP 19-b

## Synthèse du paracétamol.

### Préparation, purification, identification.

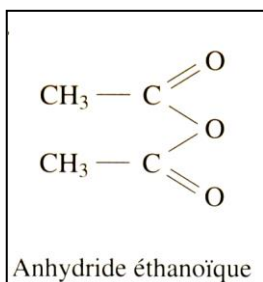


Le paracétamol se trouve dans toutes les pharmacies familiales. C'est une molécule entrant dans la composition des médicaments comme le Dafalgan<sup>®</sup>, le Doliprane<sup>®</sup>... qui comptent aujourd'hui parmi les médicaments les plus utilisés en France avec l'Aspirine<sup>®</sup>. Le paracétamol a les mêmes propriétés analgésiques et antipyrétiques (il fait baisser la fièvre) que l'aspirine, mais à efficacité égale, il présente moins d'effets indésirables. Ce mode opératoire propose de synthétiser la molécule de paracétamol (molécule ci-contre) et de vérifier la qualité du produit synthétisé.

1. Qu'est-ce qu'un analgésique ? Un antipyrétique ?

2. Copier les deux molécules: entourer et nommer les groupes fonctionnels azotés présents dans les deux molécules.

3. A partir de la molécule de para-aminophénol, écrire la formule semi-développée du **phénol**.



- On réalisera, avec le plus de précautions possibles, les manipulations décrites ci-dessous.
- Une bonne répartition des tâches au sein du groupe de travail est fortement conseillée pour mener jusqu'au bout le TP.
- On répondra aux questions en s'aidant des données qui figurent à la fin de ce TP.

### I. Synthèse du paracétamol brut

#### a) Dissolution du para-aminophénol

Dans un ballon de 250 mL, introduire successivement 2,75g de para-aminophénol, 25 mL d'eau et 2 mL environ d'acide éthanoïque pur. Adapter un réfrigérant à air puis porter dans un bain-marie à 80°C, sous agitation magnétique jusqu'à complète dissolution.

Q1 : Pourquoi a-t-on chauffé le mélange ?

Q2 : Quels groupes caractéristiques reconnaît-on dans le para-aminophénol

#### b) Synthèse du paracétamol.

- Ramener la solution à température ambiante en refroidissant le ballon dans un bain d'eau froide (baisser le support élévateur puis remplacer la cuve par un cristalliseur d'eau froide).
- Ajouter par petites quantités 3,5 mL d'anhydride éthanoïque.
- L'addition terminée, porter au bain-marie vers 60 °C pendant 5 à 10 minutes.

Q5 : Ecrire l'équation bilan de la synthèse du paracétamol issu de la réaction entre le para-aminophénol et l'anhydride éthanoïque. Nommer les produits obtenus.

Q6 : Quel groupe caractéristique reconnaît-on dans le paracétamol ?

Q7 : Déterminer les quantités de réactifs mis en jeu.

Q8 : Quelle masse de paracétamol peut-on espérer obtenir si on suppose la réaction totale ?

#### c) Cristallisation

- Refroidir ensuite dans un bain d'eau glacée et attendre la cristallisation totale. Si vous ne l'observez pas, gratter le fond du ballon avec un agitateur en verre puis le replacer dans l'eau glacée.
- Filtrer les cristaux sur Büchner à l'aide de la pompe à vide, rincer avec un peu d'eau glacée.
- Garder une pointe de spatule de ces cristaux pour déterminer leur point de fusion puis étudier le produit obtenu par chromatographie.

Q9 : Faire un schéma annoté de la filtration sous vide

Q10 : Pourquoi rincer à l'eau glacée ?

#### I. Purification du paracétamol par recristallisation :

- Transvaser les cristaux dans le ballon de 250 mL qui a été rincé à l'eau, et ajouter 40 mL d'eau.
- Porter à ébullition jusqu'à dissolution complète
- Laisser refroidir, puis placer dans un bain d'eau glacée. Le paracétamol se recristallise (gratter également le fond du ballon si vous ne l'obtenez pas).
- Filtrer sur Büchner les cristaux obtenus ; les rincer avec un peu d'eau froide.
- Placer les cristaux dans une coupelle.
- **Q11 : Justifier la méthode mise en œuvre pour recristalliser le paracétamol.**

Q12 : Déterminer à l'aide du banc de Köfler la température de fusion des cristaux.

#### II. Chromatographie sur couche mince (CCM)





- Placer dans 4 cavités du pilulier, 1 mL environ d'éluant puis dissoudre dans chacune de ces 4 cavités une pointe de spatule de :

- paracétamol brut
  - paracétamol purifié
  - poudre issue d'un comprimé de Doliprane
  - para-aminophénol.
- Réaliser la chromatographie sur couche mince de 4 solutions. Laisser sécher puis révéler sous UV.

**Q13 : Interpréter le chromatogramme obtenu.**

**Q14 : Déterminer les rapports frontaux des différentes tâches obtenues. Conclure.**

DONNEES :

Composé	Aspect à 25°C, et sous 10 <sup>5</sup> Pa	Risques	Solubilité dans l'eau	θ(Fusion)	θ(Ebullition)
Para-aminophénol	Solide Blanc		8g.L <sup>-1</sup> à 20°C 33g.L <sup>-1</sup> à 60°C 80g.L <sup>-1</sup> à 100°C	186°C	
Anhydride éthanoïque	Liquide incolore Densité :1,08		grande.	-73°C	136°C
Paracétamol	Solide blanc		10 g.L <sup>-1</sup> à 20 °C 250g.L <sup>-1</sup> à 100°C	168°C	
Acide éthanoïque	Liquide incolore	Odeur piquante 	Très grande solubilité de 0°C à 100°C	17°C	

	<i>Para-aminophénol</i>	<i>Anhydride éthanoïque</i>	<i>Paracétamol</i>
Masse molaire (g.mol <sup>-1</sup> )	109,0	102,0	151,0

**Complément sur la recristallisation.**

**Définition et principe.**

La recristallisation est une technique de purification qui repose sur la différence de solubilité, à chaud et à froid, dans un solvant, entre un solide à purifier et ses impuretés.

**Mise en œuvre :**

On dissout le solide à purifier dans un volume minimal de solvant chaud ; appelons S la solution obtenue.

Les critères de choix de ce solvant sont :

- dans le solvant chaud, le solide et ses impuretés sont solubles
- dans le solvant froid, le solide n'est pas soluble mais ses impuretés le sont.

En refroidissant la solution S :

- la solubilité du solide dans le solvant diminue \*
- le solide cristallise mais les impuretés qu'il contenait initialement, solubles dans le solvant froid, restent en solution.

Par filtration :

- le solide purifié est récupéré dans le filtre
- les impuretés, en solution dans le solvant, se trouvent alors dans le filtrat.

\* Remarque : En général, la solubilité augmente avec la température.

## MATÉRIEL

- Ballon tricol de 250 mL.
- Coupelle en plastique
- Éprouvettes de 10 mL et 50 mL.
- Cuve thermostaté.
- Cristalliseur.
- Réfrigérant à boules
- Dispositif de filtration sous vide
- Banc de Kofler.
- Support élévateur
- Matériel pour CCM (avec détection sous UV).
- Para-aminophénol (solide).
- 2 mL d'acide éthanoïque pur (tube à essai noté A)
- 3,5 mL d'anhydride éthanoïque. (tube à essai noté B)
- Éluant : acétate de butyle/cyclohexane/acide formique.